

Trabajo original

Posible correlación patogénica entre dislipemia y disglucemia



J. Angelini^{a*}, A. Miller^a, C. Martínez^a, M.E. García^b, M.E. Rodríguez^a, J. Martínez^a

^aCátedra de Medicina Interna E y Carrera de Especialización en Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas UNLP

^bCENEXA. Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET La Plata), Facultad de Ciencias Médicas UNLP

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de noviembre de 2017

Aceptado el 28 de mayo de 2018

Palabras clave:

Dislipemia en prediabetes
Glucemia en ayunas alterada
Disglucemia
Insulinorresistencia

Keywords:

Dyslipidemia in prediabetes
Impaired fasting glucose
Dysglycemias
Insulin resistance

R E S U M E N

Objetivos: Analizar: 1) el perfil lipídico en personas con glucemia de ayunas alterada (GAA) y 2) su posible asociación con parámetros clínico-metabólicos.

Material y métodos: Se reclutaron 101 personas de ambos sexos asistentes a consultorios de la Carrera Universitaria de Medicina Interna UNLP, incluyéndose personas >15 años que firmaron consentimiento informado para participar en el estudio; se excluyeron aquellos tratados con fármacos que afectaran el metabolismo lipídico y con diabetes tipo 2. En ellos se registraron antecedentes personales, heredofamiliares, hábitos de vida y ocurrencia de eventos cardiovasculares previos, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y tensión arterial. En muestras de sangre se determinó glucemia, HbA1c y perfil lipídico; en la mayoría se agregó insulinemia e índice HOMA-IR. La evaluación estadística incluyó ANOVA y test de Tukey, considerándose significativas diferencias con valor de $p \leq 0,05$.

Resultados: 67,32% de los participantes presentaron glucemias ≤ 100 mg/dl (grupo control) y el 32,67% disglucemias compatibles con el estado de GAA. La edad promedio, el IMC y la CC, los valores de HbA1c, insulina y HOMA-IR al igual que el porcentaje de personas con hipertensión arterial fueron significativamente mayores en este último grupo. Los valores del perfil lipídico registrados fueron mayores en el grupo de GAA excepto el c-HDL en el que fueron menores.

Conclusión: La dislipemia presente en personas con GAA sería simultáneamente un marcador de aterosclerosis ocluyente y un promotor de la transición a DT2, por lo que requiere su diagnóstico y tratamiento precoz.

Possible pathogenic correlation between dyslipemia and dysglycemia

A B S T R A C T

Aims: To analyze: 1) the lipid profile in people with impaired fasting glucose (IFG) and 2) its potential association with clinical and metabolic parameters.

Materials and methods: 101 people were recruited from those attending the University of Internal Medicine UNLP clinic, including people of both sexes, >15 years who sign informed consent to participate in the study; those treated with drugs that affect lipid metabolism and with type 2 diabetes were excluded. In all of them had we recorded body mass index (BMI), abdominal circumference (AC) and blood pressure. Their personal history, inherited relatives, life habits and occurrence of cardiovascular events were also recorded. In their blood samples, blood glucose, HbA1c and lipid

profile were measured as well as insulin and HOMA-IR index in most of them. Statistical evaluation included ANOVA and Tukey's test; significant differences were considered when their p value was ≤ 0.05 .

Results: 67.32% of the participants presented glycemias ≤ 100 mg/dl (control group) and 32.67% values compatible with IFG status. Mean age, BMI and WC, HbA1c, insulin and HOMA-IR values, as well as the percentage of people with hypertension, were significantly higher in the latter group. The values of the lipid profile recorded were higher in the GAA group except the HDL-c in which they were lower.

Conclusion: Since the dyslipidemia present in people with IFG would simultaneously be a marker of atherosclerosis obliterans and a promoter of the transition to DT2, it requires its early diagnosis and treatment.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jm79_6@hotmail.com (Julieta María Angelini)

Introducción

La diabetes tipo 2 (DT2) representa un problema de enorme dimensión a nivel mundial tanto por su elevada prevalencia¹ como por su frecuente asociación con elevada morbimortalidad que aumenta el costo de atención de quienes la padecen². Ambas condiciones demuestran la escasa implementación de políticas efectivas de prevención de la enfermedad.

Clásicamente se acepta que la DT2 y la enfermedad cardiovascular asociada tienen un fuerte componente genético, aún no modificable, pero que diversos factores ambientales y epigenéticos facilitan su desarrollo³.

Entre las personas genéticamente predispuestas al desarrollo de DT2, la transición de la normoglucemia a la manifestación franca de la enfermedad ocurre a través de una etapa intermedia denominada prediabetes⁴.

Según la Sociedad Americana de Diabetes, la prediabetes incluye tres subcategorías: glucemia de ayunas alterada (GAA) con glucemias entre 100 y 125 mg%, tolerancia a la glucosa alterada (TGA) con glucemias >140 y <199 mg% dos horas después de la ingesta de 75 g de glucosa, y la combinación de ambas⁵. La distinción entre ellas es importante dado que el porcentaje de transición anual de prediabetes a diabetes varía significativamente desde la GAA (menor) a la combinación de ambas alteraciones (mayor)⁶. Complementariamente, la importancia de reconocer el estado de prediabetes como una entidad clínica en sí misma, radica en que su existencia conlleva un aumento del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares⁵.

En nuestro medio, el fenotipo del paciente con DT2 se caracteriza por obesidad de tipo centro-abdominal y hábitos alimenticios no saludables que se potencian en un ámbito de bajo nivel educativo e ingreso económico y sedentarismo⁷. Estos últimos se asocian a alteraciones del perfil de lípidos séricos: en efecto alrededor del 60% de los pacientes con diabetes tiene alteraciones en dicho perfil, hecho que aumenta su riesgo para desarrollar enfermedad

cardiovascular⁸. Sus manifestaciones más frecuentes, el infarto de miocardio y la angina inestable pueden prevenirse mediante la adopción de hábitos saludables.

La dislipemia presente en personas con DT2 se caracteriza por presentar c-HDL bajo, elevación del nivel de triglicéridos y de partículas de c-LDL pequeñas y densas⁵. Su presencia acelera el proceso de aterosclerosis macrovascular y su control adecuado la disminuye significativamente^{9,10}.

En personas con prediabetes y DT2, las partículas de c-LDL pequeñas y densas están asociadas a insulinoresistencia¹¹.

La dislipemia también participaría en la patogenia de la DT2 afectando la acción de la insulina al igual que la masa/función de las células β pancreáticas, fenómeno que comenzaría en la etapa de prediabetes^{12,13}.

La evidencia actual es que, tanto en la diabetes como en la prediabetes, la disfunción de la célula β es el primer defecto demostrable con limitación de su capacidad de compensación en presencia de resistencia a la insulina¹⁴.

La obesidad, la insulinoresistencia y la prediabetes forman parte del síndrome metabólico, y se acompañan de dislipidemia y aumento de leptina y citoquinas circulantes que disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina y promueven la inflamación^{15,16}. Todos estos factores han sido demostrados que influyen negativamente en la masa/función de la célula β y su supervivencia¹⁷.

En función de los resultados descriptos e intentando aportar nuevas evidencias acerca del mecanismo por el cual la dislipemia y sus fracciones contribuyen a la posible transición de prediabetes a DT2, implementamos el presente estudio cuyos objetivos fueron: 1) analizar los valores de las diferentes fracciones de lípidos séricos en personas con glucemia de ayunas alterada (GAA) y 2) establecer la posible asociación de dislipemia con parámetros clínicos y metabólicos en la población estudiada.

Material y métodos

Se reclutaron 302 personas de ambos sexos, mediante

enfoque oportunístico, es decir que asistían a los consultorios de Clínica Médica de la Carrera Universitaria de Medicina Interna UNLP, por diversas causas ajenas a los objetivos del presente estudio¹⁸. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de La Plata.

Se incluyeron personas de ambos sexos, mayores de 15 años y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio mediante firma de un consentimiento informado. Fueron excluidos personas menores de 15 años, en tratamiento con estatinas, fibratos u otros fármacos que pudiesen interferir con el metabolismo de los lípidos durante 6 meses previos al estudio y presencia de eventos cardiovasculares. Igualmente personas con diabetes y aquellas que no aceptaron firmar el consentimiento informado.

Del total de personas reclutadas, 101 pacientes cumplieron con estos requisitos a los que se les realizó una evaluación clínica que incluyó registro del índice de masa corporal (IMC), medición de la circunferencia de cintura (CC) y medición de la tensión arterial.

Para el IMC, se consideraron los siguientes valores: normal 18,5 a 24,9 kg/m², sobrepeso; 25 a 29,9 kg/m², obeso ≥ 30 kg/m² y obesidad mórbida ≥ 40 kg/m².

El perímetro abdominal se tomó con cinta métrica semirrígida a la altura del ombligo, con el paciente en decúbito dorsal, considerándose normales valores ≤ 88 y 102 cm para mujeres y hombres respectivamente¹⁹.

La tensión arterial se evaluó mediante dos registros efectuados en posición sentada, en condiciones basales, ambiente tranquilo y separado por intervalos de 5 minutos. Para definir valores de corte, tomamos como referencia los descriptos por el ATPIII¹⁹ actualizados por la American Heart Association en el 2005²⁰. En consecuencia, se consideraron normales valores $\leq 140/90$ mm Hg.

Para todas las determinaciones de laboratorio se tomaron como valores de referencia los indicados en las guías de la ADA⁵.

Complementariamente, en los pacientes admitidos en el estudio, se registraron sus antecedentes personales, heredofamiliares, hábitos de vida, y la ocurrencia de eventos cardiovasculares previos.

Determinaciones de laboratorio: En muestras de sangre obtenidas luego de un ayuno de 12 hs, se determinaron los valores de triglicéridos y de glucosa por el método GPO y GOD-PAP (glucosa oxidasa peroxidasa 4-aminofenazona (4-AF) con buffer fosfato, respectivamente.

Para el colesterol total, HDL y LDL se utilizó el método CHOD-PAP (Colorimetría oxidasa peroxidasa según trinder (fenol/4-AF)), determinándose el c-HDL mediante separación por desproteinización con ácido fosfotúngstico y el c-LDL mediante precipitación con sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol. Todas las determinaciones se realizaron con el autoanalyzer ALCION 300i (ABBOTT).

El criterio utilizado para identificar GAA fue el de la Sociedad Americana de Diabetes (glucemias entre 100 y 125 mg%), mientras que se consideró diabetes a valores de glucemia ≥ 126 mg/dl⁵.

En la mayoría de los participantes se determinó la insulinemia mediante técnica de ELISA (kit de laboratorios Linco (USA) y el índice HOMA-IR que se estimó utilizando la fórmula originalmente descrita por Matthews y colaboradores²¹.

Análisis estadístico: Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva para demostrar las características y forma de distribución de las variables registradas en la población estudiada. Para la comparación de las variables se utilizó el

Análisis de Varianza (ANOVA), y cuando hubo diferencias para verificar su significación se empleó el test de Tukey. En todos los casos se consideraron significativas aquellas diferencias con un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Del total de 101 pacientes analizados, 68 (67,32%) presentaban glucemias menores a 100 mg/dl (grupo control) y 33 pacientes (32,67%) glucemias compatibles con el estado de GAA (tabla 1).

Mientras que el porcentaje de mujeres fue comparable en ambos grupos, la edad promedio en el grupo de $G > 100$ mg/dl fue significativamente mayor que en el grupo con glucemias ≤ 100 mg/dl ($p \leq 0,05$).

Los valores del IMC fueron significativamente mayores en el grupo de $G > 100$ que coincide con el mayor porcentaje en este grupo de personas con sobrepeso u obesidad (tabla 1). Cabe destacar que en ninguno de los dos grupos registramos casos de obesidad mórbida.

También los valores de circunferencia de cintura registrados en el grupo de $G > 100$ fueron significativamente mayores que en el grupo control, coincidiendo con un mayor porcentaje, también significativo, de personas con valores de CC mayor al valor de corte según género (tabla 1). Esto indicaría un cambio importante de la distribución de la grasa corporal con aumento del componente de grasa visceral.

Los valores de presión arterial no se registraron

Tabla 1 - Características clínicas de los pacientes.

	Glucemia <100			Glucemia >100			X p<	% p<
	n	X \pm DE	%	n	X \pm DE	%		
Edad	68	36,9 \pm 13,5		33	48,9 \pm 12,8		0,001	0,55
% Fem.	31		46	13		39		
IMC	66	26,8 \pm 6,0	29 ^a	30	29,3 \pm 5,2	50	0,05	0,06
IMC			19 ^b			33		
CC	66	89,0 \pm 14,9	30 ^c	29	98,8 \pm 12,9	52	0,003	0,03
HTA	12		18	13		42		0,011

Total de pacientes = 101.

^aIMC (>25<30); ^bIMC(>30); ^cCC (88/102).

Tabla 2 - Resultados séricos y HOMA.

	Glucemia <100			Glucemia >100			X p<	% p<
	n	X \pm DE	%	n	X \pm DE	%		
Glucemia	68	90,3 \pm 6,9		33	113,9 \pm 12,3		0,001	
Insulina	62	9,4 \pm 4,9		29	12,4 \pm 5,9		0,02	
HOMA-IR	62	2,1 \pm 0,9		29	3,7 \pm 2,1		0,001	
HbA1c	64	5,8 \pm 0,7		28	6,4 \pm 1,1		0,001	
CT	68	194,1 \pm 43,1	42 ^a	33	211,6 \pm 47,9	61	0,09	0,06
c-HDL	68	50,5 \pm 12,2	40 ^b	33	45,2 \pm 13,9	52	0,05	0,402
c-LDL	68	120,7 \pm 34,2	71 ^c	33	133,3 \pm 44,2	76	0,15	0,58
TG	68	124,5 \pm 81,3	27 ^d	33	163,8 \pm 75,0	48	0,02	0,02

Total de pacientes = 101.

^aCT >200 mg/dl; ^bc-HDL <50/40 mg/dl; ^cc-LDL >100 mg/dl; ^dTG >150 mg/dl.

Los valores de insulinemia y de HOMA-IR se refieren a aquellos participantes en los cuales se hicieron esas determinaciones (92% de los casos).

cuantitativamente dejándose solo constancia de “normales o hipertensos” según criterio ATPIII explicado en Material y métodos); en función de estas consideraciones, el porcentaje de personas con valores superiores a los considerados normales fue significativamente mayor ($p \leq 0,05$) en el grupo de $G > 100$ (tabla 1).

Los valores promedio de glucemia al igual que los de HbA1c, insulina y HOMA-IR fueron significativamente mayores en el grupo de personas con $G > 100$ (tabla 2). En este último grupo, los valores de glucemia correspondían a la categoría de GAA alterada según clasificación de la ADA⁵.

Respecto al perfil lipídico, los valores registrados en ambos grupos fueron mayores en el de glucemias > 100 , excepto para el c-HDL en el que fueron menores. Estas diferencias, sin embargo, solo fueron significativas para el c-HDL y los triglicéridos (tabla 2). Igualmente el porcentaje de personas con valores superiores al valor de corte considerado normal fue significativamente mayor en el grupo de $G > 100$.

Discusión

Nuestros resultados demuestran que personas con GAA presentan aumento de su IMC, de su CC e hipertensión en mayor proporción que aquellas con glucemias de ayuno normales, al igual que valores mayores de HbA1c, insulina, índice HOMA-IR y dislipemia.

El aumento de los valores de insulina en presencia de GAA sugiere que dicho aumento no es suficiente para compensar la insulinoresistencia presente en nuestros participantes; el aumento del IMC, de la CC y del índice HOMA-IR apoya esta presunción.

Cuando se analiza las características del perfil lipídico de personas con DT2, hay acuerdo general sobre el aumento del valor de triglicéridos y del c-LDL asociado a disminución de los correspondientes al c-HDL^{5,9,11}.

En nuestro caso, la dislipemia está caracterizada por una disminución significativa del c-HDL asociado a un aumento significativo de los triglicéridos. Aunque los valores de c-LDL fueron numéricamente mayores en el grupo de GAA, las diferencias no fueron significativas.

La desregulación de los lípidos y lipoproteínas en el estado hiperglucémico se debe en parte a la insulinoresistencia tisular que promueve un aumento compensatorio de los niveles de insulina sérica, asociada a aumento de la gluconeogénesis/glucogenólisis y de la liberación de glucosa hepática asociada a aumento de la lipólisis en el tejido adiposo; este último lleva a una hipertrigliceridemia con disminución de los valores de c-HDL²². Sin embargo, es escasa la bibliografía internacional respecto a si esta dislipemia también está presente en pacientes con prediabetes²³. Por otra parte y dada la correlación hallada entre valores altos de HbA1c y de triglicéridos, la primera podría considerarse como predictor de hipertrigliceridemia y consecuentemente de riesgo cardiovascular en personas con DT2²⁴.

El aumento de los niveles de triglicéridos resulta del aumento de su producción y/o la disminución del aclaramiento de las lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos²⁵, es característica de la dislipidemia de personas con resistencia a la insulina con obesidad visceral o DT2²⁶⁻²⁸. Esta sería probablemente una de las razones por la cual nuestros participantes presentan la hipertrigliceridemia descripta.

Empleando voluntarios jóvenes sanos y la técnica del clamp euglucémico-hiperinsulinémico combinado con calorimetría indirecta, Thiébaud y col. demostraron que la perfusión

de triglicéridos de cadena larga indujo una disminución significativa (30%) de la captación total de glucosa corporal condicionada por disminución de su oxidación y de la síntesis de glucógeno, independientemente del nivel de insulina empleado. La infusión de triglicéridos se acompañó de un aumento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres, que según los autores serían los mediadores del efecto inhibidor sobre la utilización de glucosa²⁹.

Desde que Randle propusiera el “ciclo de glucosa-ácidos grasos” para explicar la inhibición de la oxidación de glucosa por los ácidos grasos³⁰, se han descubierto nuevos mecanismos que controlan dicho proceso. Estos nuevos mecanismos que incluyen cambios a nivel citoplásmico y mitocondrial en músculo e hígado de mamíferos y el control alostérico, fosforilación reversible y la expresión de enzimas clave en condiciones normales y fisiopatológica, han sido analizados extensamente por Hue y Taegtmeyer³¹.

Estudios preclínicos y clínicos caracterizan a la hipertrigliceridemia como un importante factor de riesgo para las enfermedades vasculares isquémicas^{32,33} e incluso como un riesgo independiente de disfunción de las células β en la obesidad y la DT2³⁴.

Como mencionáramos anteriormente, en personas adultas, la prediabetes –en nuestro caso la GAA– se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar eventos vasculares que incluyen al infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular responsables de su elevada morbimortalidad³⁵.

En nuestra población muestral, observamos que los pacientes con GAA tienen mayor IMC, de CC, de valores de insulina sérica y HOMA-IR en comparación con sus pares normoglucémicos, situación que podría condicionar futuros eventos vasculares.

Por otra parte e independientemente de los valores de triglicéridos elevados registrados en nuestros pacientes, verificamos valores de c-LDL elevados (aunque no significativamente), y disminución de c-HDL completando el cuadro de dislipemia en el grupo de personas con GAA. Resulta entonces evidente que la dislipemia presente en ellas precede a la manifestación clínica de la DT2. Estos datos concuerdan con los descriptos previamente en la población de personas con prediabetes del PPDBA²¹. Esta secuencia cronológica en la que la dislipemia precede a la DT2 agregado al efecto deletéreo de la misma sobre la masa/función de las células B pancreáticas, sugiere que ella es más causa que consecuencia de la transición de GAA a DT2^{12,13,36,37}.

La presencia del aumento del nivel circulante de diferentes fracciones lipídicas en la etapa de GAA podría ser un marcador de riesgo de DT2 además de su posible rol patogénico en la transición a la DT2. Desde el punto de vista práctico, todo lo expuesto confirma que la prediabetes *per se* no solo aumenta el riesgo de desarrollar diabetes sino que es un estado patológico que requiere ser diagnosticado precozmente para tratar activamente las alteraciones metabólicas (sobrepeso/obesidad, dislipemia e insulinoresistencia) que llevan a la progresión hacia la DT2 y la aterosclerosis ocluyente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki³⁸.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

El estudio fue financiado por un subsidio otorgado por la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, para proyectos de investigación con origen en sus cátedras.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y la publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas de la International Diabetes Federation (8° edición), capítulo 1 página 18, 2017.
2. Elgart JF, Asteazarán S, De La Fuente JL, Camillucci C, Brown JB, Gagliardino JJ. Direct and indirect costs associated to type 2 diabetes and its complications measured in a social security institution of Argentina. *Int J Public Health*. 2014;59:851-7.
3. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:2.
4. Fonseca VA. Identification and treatment of prediabetes to prevent progression to type 2 diabetes. *Clin Cornerstone*. 2007; 8:10-8.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2018, 41(Supplement 1):S13-S27.
6. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78:305-12.
7. Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercer Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. 2013.
8. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, González-Juanatey JR. Dyslipemia in diabetics treated with statins. Results of the DYSIS study in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141:430-436.
9. Stamler J, Neaton JD, Cohen JD, Cutler J, Eberly L, Grandits G, Kuller LH, Ockene J, Prineas R; MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. *J Am Heart Assoc*. 2012; 1(5).
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet* 2008, 371(9607):117-25.
11. De Fronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and Treatment of Cardiovascular Risk in Prediabetes: Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Am J Cardiol* 2011, 108(3):3B-24B.
12. Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D, Abdelli S, Ferd-aoussi M, Yang JY, Regazzi R, Widmann C, Waeber G. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2007, 50:1304-13.
13. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:178-185.
14. Zhend S, Xu H, Zhou H, Ren X, Han T, Chen Y, Qiu H, Wu P, Zheng J, Wang L, Liu W, Hu Y. Associations of lipid profiles with insulin resistance and β cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation. *PLoS ONE* 2017; 12(2):e0172221.
15. Kaneto H, Kawamori D, Matsuoka TA, Kajimoto Y, Yamasaki Y. Oxidative Stress and Pancreatic b-Cell Dysfunction. *Am J Ther* 2005; 12:529-533.
16. Gradinaru D, Khaddour H, Margina D, Ungurianu A, Borsa C, Ionescu C, Prada GI, Usher J, Elshimali Y. Insulin-Leptin Axis, Cardiometabolic Risk and Oxidative Stress in Elderly with Metabolic Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Feb 8.
17. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017; 23:804-814.
18. Zhang Y, Hu G, Zhang L, Mayo R, Chen L. A novel testing model for opportunistic screening of pre-diabetes and diabetes among U.S. adults. *PLoS One*. 2015; 10: e0120382.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486-2497.
20. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28:412-419.
22. Han T, Cheng Y, Tian S, Wang L, Liang X, Duan W, Na L, Sun C. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h

- insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study. *Cardiovasc. Diabetol* 2016; 15:154.
23. Gagliardino JJ, Elgart JF, Bourgeois M, Etchegoyen G, Fantuzzi G, Ré M, Ricart JP, García S, Giampieri C, González L, Suárez-Crivaró F, Kronsbein P, Angelini JM, Martínez C, Martínez J, Ricart A, Spinedi E. Diabetes Primary Prevention Program: New Insights From Data Analysis of Recruitment Period. *Diabetes Metab Res Rev* 2017, Aug 26.
 24. Naqvi S, Naveed S, Ali Z, Ahmad SM, Asadullah Khan R, Raj H, Shariff S, Rupareliya C, Zahra F, Khan S. Correlation between Glycated Hemoglobin and Triglyceride Level in Type 2 Diabetes Mellitus, *Cureus* 2017; 9(6):e1347.
 25. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8:197-206.
 26. Bard JM, Charles MA, Juhan-Vague I, Vague P, André P, Safar M, Fruchart JC, Eschwege E, and BIGPRO Study Group. Accumulation of triglyceride-rich lipoprotein in subjects with abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:407-414.
 27. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23: 201-229.
 28. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intraabdominal fat. *Diabetes* 2003; 52:172-179.
 29. Thiébaud D, DeFronzo RA, Jacot E, Golay A, Acheson K, Maeder E, Jéquier E, Felber JP. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. *Metabolism* 1982; 31:1128-36.
 30. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1(7285):785-789.
 31. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 297(3).
 32. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81:13B-17B.
 33. Brewer HB, Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1999; 83:3F-12F.
 34. Liu YZ, Cheng X, Zhang T, Lee S, Yamauchi J, Xiao X, Gittes G, Qu S, Jiang CL, Dong HH. . Effect of Hypertriglyceridemia on Beta Cell Mass and Function in ApoC3 Transgenic Mice. *J Biol Chem.* 2016; 291(28):14695-705.
 35. Shah AS, Davidson WS, Gao Z, Dolan LM, Kimball TR, Urbina EM. Superiority of Lipoprotein Particle Number to Detect Associations with Arterial Thickness and Stiffness in Obese Youth with and without Pre-diabetes. *J Clin lipidol* 2016; 10(3):610-8.
 36. Giacca A, Xiao C, Oprescu AI, Carpentier AC, Lewis GF. Lipid-induced pancreatic β -cell dysfunction: focus on in vivo studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300(2):E255-62.
 37. Van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13 (4):478-85.
 38. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Bulletin of the World Health Organization* 2001, 2001; 79:373-374.